1928?
Lane Medical Libr

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

Medizinische Fakultät

Untersuchungen über den Leukozytensturz nach intrakutanen Injektionen

(aus der Universitäts-Hautklinik in Erlangen
Vorstand: PROFESSOR DR. HAUCK)

AUSZUG AUS DER INAUGURAL-DISSERTATION
von STEPHAN EPSTEIN aus Nürnberg.

Lauer & Brehm, Nürnberg.

31

Zusammenfassung.

Ausgehend von der Entdeckung E. F. Müllers, daß es durch intrakutane Injektionen minimaler Mengen verschiedener Flüssigkeiten gelingt, im peripherischen Blut eine ca. eine Stunde dauernde Leukozytensenkung zu erzielen, wurde über die bisherigen Arbeiten auf diesem Gebiet und über 25 eigene Versuche berichtet. Dabei konnte Folgendes festgestellt werden:

1. Daß es im Anschluß an intrakutane Injektionen minimaler Mengen verschiedener Stoffe in der Mehrzahl der Fälle zu einem sofort eintretenden Leukozytensturz kommt.
2. Daß es Fälle gibt — und zwar handelt es sich bei den bisher beschriebenen um Hauterkrankungen verschiedener Art — bei denen die Reaktion ausbleibt, bezw. sogar eine Leukozytose statt einer Leukopenie eintritt.
3. Daß es nicht gelungen ist, für dieses Verhalten einen sicheren Grund zu ermitteln.
4. Daß es wahrscheinlich gemacht ist, daß verschiedene Substanzen einen verschiedenartigen Ablauf der Reaktion bedingen.
5. Daß über die Veränderungen des weißen Blutbildes und der Erythrozytenwerte derart widersprechende Angaben gemacht werden, daß sich darüber noch kein klares Bild gewinnen läßt.
6. Daß die sowohl von Glaser wie von E. F. Müller behaupteten Grundlagen für eine Erklärung des Leukozytensturzes als Vagusreflex von anderen Untersuchern nicht in vollem Umfang bestätigt werden konnten, ja sogar zum Teil in Frage gestellt wurden, sodaß man — zur Zeit wenigstens — sich noch kein sicheres Urteil über diese Theorie bilden kann.

1928
Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY LIBRARY

Aus dem pathologischen Institut der Universität Erlangen
(Direktor: Geheimer Rat Prof. Dr. G. Hauser.)

Über einen Fall von Cholesteatom des Stirnlappens.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Bayerischen
Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Friedrich Wilhelm Hickl
aus Erlangen.

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juli 1928.

1928
Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3
Telefon 2521

29-355

Dekan: Geheimrat Prof. Dr. G. Specht
Referent: Geheimer Rat Prof. Dr. G. Hauser.

Mortui vivos docent.

Virchow war der erste, der die Herkunft der Cholesteatome, besonders der meningealen, genauer untersuchte. Schon vor ihm hatten sich Cruveilhier, von dem der Name Perlgeschwulst stammt (Tumeur perlée), und Johannes Müller, der den jetzt allgemein gebräuchlichen Namen „Cholesteatom" einführte, mit diesen merkwürdigen Gebilden beschäftigt. Über das Wesen der Cholesteatome ist lange Zeit ein Einverständnis der verschiedenen Autoren nicht erzielt worden.

Ehe wir uns näher mit der Frage der Cholesteatome beschäftigen erscheint es notwendig, kurz auf die Nomenklatur einzugehen. Wie schon erwähnt, stammt der Name „Cholesteatom" von Johannes Müller. Er hat sich bis heute allgemein erhalten. Virchow hielt ihn nicht für glücklich und verschiedene Autoren, so Buzzi, Bennecke und andere schlossen sich ihm an. Virchow schlug den Namen „Perlgeschwulst" vor, weil nach seiner Auffassung das Cholesstearin keinen integrierenden Bestandteil des Cholesteatoms bilde.

Auf dem entgegengesetzten Standpunkt steht Boström. Er hält das Cholestearin für einen unbedingt notwendigen Bestandteil des Cholesteatoms, während die von Virchow so betonte Perlenbildung nicht alle diese Tumoren zeigen. Boström hat bis jetzt den

Sieg davon getragen, insofern als sich der Name „Cholesteatom“ allgemein eingebürgert hat. Als Synonym gebraucht Boström den Namen „Piales Epidermoid“, da er als erster darauf hinwies, daß die Cholesteatome ihren Ursprung in der embryonalen Verlagerung von Epidermiszellen haben. Diese Benennung scheint bei weitem als die genaueste, hat aber leider nicht vermocht, den traditionellen Namen „Cholesteatom“ zu verdrängen. Der Name „piales Epidermoid“ erscheint auch insofern glücklich, als er den Unterschied gegen die „Dermoide“ betont, die — um es vorweg zu nehmen — auf Verlagerung von Keimen nicht nur von Epidermiszellen, sondern von Zellen der gesamten Haut mit Haar- und Talgdrüsen beruhen.

Was verstehen wir unter Cholesteatomen? Cholesteatome sind ganz allgemein Neubildungen, die Cholestearin enthalten. Die Frage, wie das Cholestearin entsteht, ist nicht vollkommen geklärt. Ziegler vermutet, daß bei seiner Entstehung Zwischenprodukte des Eiweiszerfalles eine Rolle spielen. Cholestearin ist ein Gallenbestandteil, der von der Schleimhaut der Gallenblase und der Gallengänge geliefert und durch gallensauere Salze in Lösung gehalten wird. Cholestearin ist unlöslich in Wasser, löslich in siedenden Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol. Es tritt in der Galle in reichlichen Mengen, nach Dubois-Reymond bis 5 vom Hundert, auf und ist in allen tierischen und pflanzlichen Geweben, wenn auch nur in Spuren, nachweisbar.

Das Typische der cholestearinhaltigen Neubildungen ist das gleichzeitige Auftreten einer eigenartigen Verhornung, durch welche die charakteristischen, weiß glänzenden Schüppchen entstehen. Diese geben

dem Gebilde den eigenartigen, perlmutterähnlichen Glanz, der so auffallend ist, daß die ersten Beobachter eben den Namen „Perlgeschwulst“ vorschlugen.

Zur Entstehung eines Cholesteatoms müssen also stets zwei Tatsachen zusammenkommen. Erstens das Vorhandensein einer den Gehalt des übrigen Gewebes übersteigenden Menge Cholestearins, zweitens das Auftreten einer eigenartigen, normalerweise nicht vorhandenen Verhornung.

Der letztere Prozeß läßt sich ganz allgemein als eine Störung im Zelleben und damit als regressive Erscheinung bezeichnen. Speziell stellt er sich als eine pathologische Verhornung dar, ausgehend vom Epithel, wie später noch zu erörtern sein wird.

Die Cholesteatome treten hauptsächlich in drei großen Gruppen auf.

1. in der Schleimhaut des Mittelohrs und in den Zellen des Warzenfortsatzes.

2. in den ableitenden Harnwegen. (Nierenbecken, Ureter und Harnblase.)

3. im Gehirn.

Während bei den beiden ersten Gruppen die epitheliale Genese nicht bezweifelt wird, bestand bei der letzten Gruppe bis in die neuere Zeit noch keine endgültige Klarheit bezüglich der Entstehung. Die letzte Gruppe soll nun näher untersucht werden.

Unter Cholesteatom im engeren Sinne versteht man heute den typischen perlmutterartigen Tumor in den weichen Hüllen des Gehirns und des Rückenmarks. Die in den beiden ersten Gruppen genannten Cholesteatome unterscheiden sich von den pialen Choleste-

atomen dadurch, daß es sich sowohl im Mittelohr, als in den ableitenden Harnwegen mit großer Wahrscheinlichkeit um entzündliche Hyperplasien der Schleimhaut handelt, mit epidermoidaler Umwandlung des oberflächlichen Pflasterepithels. Das Cholesteatom des Gehirns hingegen ist als reines Neoplasma ohne chronisch entzündlichen Reiz aufzufassen.

Man findet das eigentliche intrakranielle, intradurale Cholesteatom an der Gehirnbasis, an der Brücke und dem verlängerten Mark, am Balken, an den Plexus der Ventrikel und am Kleinhirn. Chiari (Prager medizinische Wochenschrift 1883) hat einen Fall beobachtet, bei dem die Cholesteatombildung von der Gegend des Zentralkanals ausgegangen war. Stets besteht eine enge Verbindung mit der Pia, die an der betreffenden Stelle geschichtetes Plattenepithel besitzt. Es sind hirsekorn- bis apfelgroße kugelige bis höckerige Tumoren von eigentümlich perlmutterähnlichem Glanz, die auf Schnitt bröckelig zerfallen. Sie drängen sich mehr oder weniger in die Hirnsubstanz ein. Die Anordnung ist blätterig, gleichsam zwiebelschalenartig. Von einem autonomen Wachstum läßt sich kaum sprechen. Falls ein solches vorhanden wäre, würde es nur expansiv, nie infiltrierend sein. Nach Anschütz, (Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 201. Band Heft 1/2) sind bis jetzt im ganzen etwa 70 Cholesteatomfälle in der Literatur bekannt geworden, eine immerhin kleine Zahl. Von diesen 70 Fällen befand sich das Cholesteatom 23 mal in oder am Kleinhirn, hier wiederum war in 16 Fällen der Kleinhirnbrückenwinkel der Sitz der Neubildung. Es unterliegt also wohl keinem Zweifel und man muß Anschütz zustimmen, wenn er das Vorkommen des echten intraduralen Choleste-

atoms im Kleinhirnbrückenwinkel für geradezu typisch hält.

Mikroskopisch findet sich eine bindegewebige Wand, die von der Pia geliefert wird und an ihrer Innenfläche einige Lagen gut erhaltener Zellen aufweist. Über die Bedeutung dieser Wand sind sich die einzelnen Autoren nicht im Klaren. Die meisten (Borst) fassen sie, wie noch dar zu tun sein wird, als Epidermis auf, die dicken cholestearinhaltigen Schuppen als Abkömmlinge dieser Epidermis. In fast allen Fällen besitzt die Pia, wie eben erwähnt, geschichtetes Plattenepithel, das nach der jetzt gültigen Auffassung die Schuppen produziert. Die Epidermiszellen wachsen wie die einer normalen Haut; die obersten verhornten und abgeschuppten Zellen werden durch neue ersetzt.

Die Frage nach der Herkunft dieser Gebilde war lange Zeit umstritten. In der Hauptsache handelt es sich um die 2 Theorien: 1. (die ältere Auffassung) endotheliale Wucherung; 2. (die neuere Auffassung) Abkunft von der Epidermis.

Verschiedene ältere Autoren, so Gläser, Benecke, Nehrkorn und anfänglich auch Borst nehmen als Entstehungsart der Cholesteatome eine ausgesprochene endotheliale Wucherung an. Es wäre sonach das Cholesteatom eine Abart des Endothelioms der Pia.

Gläser beschreibt einen Fall eines Cholesteatoms an der Hirnbasis. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand er eine Stelle, die den direkten Übergang von Endothelien in Cholesteatomzellen als zweifellos erscheinen ließ. Er kommt zu dem Ergebnis: „Infolge eines uns unbekannten Reizes fangen die Endothel-

zellen auf den Subarachnoidalzellen an zu proliferieren. Die gewucherten Zellen platten sich durch Druck gegenseitig ab und verwandeln sich schließlich in die bekannten Schüppchen. Der Anstoß zur Wucherung pflanzt sich jedoch auf die Nachbarschaft fort, so zwar, daß die Zellproliferation zunächst inselförmig auftritt. Die einzelnen auf diese Weise entstandenen Cholesteatomperlen sind mehr oder weniger isoliert. Erst durch exzentrische Vergrößerung berühren sie einander, sind jedoch noch durch Bindegewebsstränge von einander getrennt. Nach einiger Zeit atrophieren die Bälkchen und die Tumoren treten nun ungehindert zusammen, sodaß man also, wie schon Virchow erwähnt den Geschwulstkomplex geradezu als alveoläre Perlgeschwulst bezeichnen kann".

Auch Borst ist ursprünglich der Ansicht, daß das typische Cholesteatom der Meningen eine endotheliale Bildung ist. Im Gegensatz hiezu hält er das Cholosteatom des Gehörgangs für das Produkt einer chronischen mit massenhafter Abschuppung verhornender Epidermiszellen einhergehenden Entzündung. Später hat Borst seine Ansicht bezüglich der meningealen Cholesteatome geändert, wie wir weiter unten sehen werden.

Für die sicher dermoidalen Cholesteatome, worunter er die echten intrakraniellen und intraspinalen Dermoidcysten und die kompletten Mischgeschwülste mit dermoidalen Beimengungen versteht, läßt Borst die epidermoidale Keimversprengung gelten. Von solchen sicher dermoidalen Cholesteatomen unterscheidet er die typischen weiß glänzenden Perlgeschwülste des Gehirns, die meist basalen Sitz haben und sich in der Pia entwickeln. Übereinstimmend mit

Gläser, Benecke, Nehrkorn und anderen kommt Borst zu dem Ergebnis, daß ein endothelialer Wucherungsprozeß bei dieser letzt genannten Art der Cholesteatome zweifellos sei. Der Virchow'schen Ansicht, daß diese Geschwülste vom Endothel, der die subarachnoidalen Bindegewebsbälkchen auskleidenden Zellen ausgehe, tritt Borst bei mit dem Zusatz, daß auch das Perithel der pialen Gefäße beteiligt sei.

Benecke unterscheidet scharf zwischen Dermoiden der Meningen, die auf Keimversprengung beruhen und den meningealen Perlgeschwülsten im engeren Sinn als Abkömmlinge des die Hirnhäute bedeckenden Endothels. Benecke beschreibt einen Fall eines meningealen Cholesteatoms an der Gehirnbasis, der einwandfrei aus dem Endothel hervorging. Für die Diagnose wertvoll war die Silberreaktion: Durch salpetersaures Silber wurden bei der histologischen Untersuchung die zwischen den polygonalen Zellen liegenden feinen Kittleisten in der für Endothelzellen typischen Weise geschwärzt. Auch Benecke stellte fest, daß die Cholesteatome stets expansiv niemals infiltrierend wachsen. Eine Schädigung des Gewebes findet nur durch Druck der Umgebung statt, keineswegs jedoch durch Eindringen von Geschwulstelementen.

Nehrkorn beschreibt einen selbst beobachteten Fall eines multiplen Cholesteatoms, das insofern bemerkenswert ist, als es in zwei Teilen gesondert auftritt, einmal an der Schädelbasis zum andern im Okzipitallappen des Großhirns. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß eine deutliche Sackwand, wie sie von verschiedenen Autoren nachgewiesen wurde, für den Tumor in seiner Gesamtausdehnung nicht zutrifft. Die weitere Untersuchung der Perlen macht es

dem Autor wahrscheinlich, daß die Gewebszüge, die an die fertig gebildeten Cholesteatomperlen grenzen, als Bälkchen des Arachneidalgewebes anzusprechen sind und das sonstige Zwischengewebe die gleiche Grundlage hat. Die Perlen selbst sind gefäßlos. Das Zwischengewebe zeigt mit Wahrscheinlichkeit Kapillaren. Bei dem beschriebenen Fall läßt sich die Annahme einer Dermoidzyste ausschließen, da Haare, Talgdrüsen und Papillen fehlen. Auch die Geschwulst als Epidermoid anzusehen lehnt Nehrkorn ab, da es ihm nicht gelungen ist mindestens eine Reihe von regulären Epithelzellen nachzuweisen. Merkwürdig an dem Fall ist das Fehlen des Geschwulstsackes. Nehrkorn kommt schließlich zu dem Ergebnis, „daß bei Beobachtung aller histologischen Einzelheiten die endotheliale Natur der Geschwulst nicht zu bezweifeln ist". Er bezeichnet das Gebilde als meningeales Endetheliom in Form einer Endothelperlgeschwulst.

Es erscheint noch notwendig die Auffassung Virchow's der sich in seiner umfassenden Arbeit über Perlgeschwülste als erster eingehend mit dem Cholesteatomproblem eingehend befaßt hat, kurz darzulegen. Virchow beschreibt 3 Fälle von Cholesteatomen. Fall 1 und 2 je ein Cholesteatom des Felsenbeins, Fall 3 ein Cholesteatom der Arachnoidea. Er warnt an Hand von 2 fremden Fällen von Cholestearinzysten den Begriff Cholesteatom zu weit zu fassen. Der Unterschied dieser Cholestearinzysten vom eigentlichen Cholesteatom besteht nach Virchow's Ansicht darin, daß bei ihm die eigentümlichen platten, polyedrischen Zellen fehlen und daß größere Mengen von anderen Substanzen beigemengt sind. Außer dem Cholestearin wurden noch Schwefelsäure, Chlornatrium, Natrium-

phosphat und Spuren von Eisen gefunden. Virchow kommt zu dem Ergebnis: „Das Cholesteatom ist ein epidermoidales Gebilde, es gehört in die Klasse der vollkommen heterologen Neubildungen, weil es an Orten entsteht, die normal weder Epidermis noch epidermisähnliche Elemente führen". Zum Schluß wird die Überzeugung ausgesprochen, daß das Cholesteatom eine aus den zelligen Elementen des Bindegewebes hervorgegangene Bildung sei, wie überhaupt das Bindegewebe von Virchow als wesentlichste Keimstelle der heteroplastischen Neubildungen angesehen wird. Wenn sich auch letztere Ansicht durch weitere Forschung als nicht haltbar erwiesen hat, so ist doch von Bedeutung, daß bereits Virchow von der epidermoidalen Abkunft der Cholesteatome spricht.

Eine Mittelstellung in der Frage: endotheliale Wucherung oder verlagerter Epidermiskeime? nimmt Bonorden ein. Er hält es an Hand eines untersuchten Cholesteatomfalles für möglich, daß Endothelien eine solche Umwandlung eingehen können, daß daraus für Cholesteatome charakteristische Bildungen hervorgehen. Aber andernteils ist doch die Ansicht nicht von der Hand zu weisen, daß aus verirrten Keimen entstehende epitheliale Wucherungen in den Meningen vorkommen.

Diese letztere Ansicht ist durch die grundlegende Arbeit Boströms zur allgemeinen Anerkennung gelangt. Die meisten Autoren stehen auf diesem Standpunkt, so Ribbert, Ziegler, neuerdings auch Borst, Tendeloo. Es sei hier aber nochmals ausdrücklich betont, daß bezüglich der Genese scharf unterschieden werden muß, zwischen den Dermoidzysten des Zentralnervensystems und eigentlichen pialen Cholesteatomen

mit meist basalem Sitz. Für erstere stand die epitheliale Abkunft durch Keimversprengung der Epidermis fest und wurde von allen Autoren anerkannt. Die Diskussion über die Herkunft bewegte sich bis zum Erscheinen der Boström'schen Arbeit ausschließlich über letztere Geschwulstart.

Boström vertritt in seiner Arbeit über die Cholesteatome ausschließlich deren epitheliale Natur und epidermoidale Genese. An Hand eines nach jeder Seite hin ausführlich beschriebenen Cholesteatoms des IV. Ventrikels kommt Boström zu dem Ergebnis, daß die echten Cholesteatome des Gehirns als typische epider-moidale Bildungen auf einer embryonalen Verlagerung reiner Epidermis, d. h. frei von anderen Attributen der Haut, beruhen müssen.

Es erscheint notwendig auf den Fall Boström's etwas näher einzugehen. Es handelte sich um eine vierzigjährige Dienstmagd, die unter der Diagnose „Phthisis, Dementia paralytica" ad exitum kam und im Erlanger pathologischen Institut sèziert wurde. Die mir zugänglich gewesene Leichendiagnose lautete:

Chronische käsige ulzerierende Pneumonie,
tuberkulöse Geschwürsprozesse des Darmes,
Atrophie der Gehirngyri,
chronischer Hydrozephalus internus,
Großes Cholesteatom des Kleinhirns,
Knorpelplättchen der Arachnoidea.

Der Autor gibt zunächst eine eingehende makroskopische Besprechung des von ihm durch Sektion gewonnenen Präparates, sowohl in frischem als auch in konserviertem Zustand. Es handelt sich um ein

charakteristisches reines Cholesteatom des IV. Ventrikels mit starker Verdrängung des Kleinhirns. Beim Einschneiden des Kleinhirns zeigt sich an einer Stelle in der Mittellinie eine sehr derbe, äußerst trockene und brüchige, deutlich geschichtete, weiße, teils seidenartig, teils perlmutterähnlich glänzende Masse die auch den IV. Ventrikel ganz erfüllt. Die Geschwulstmasse liegt nicht überall unvermittelt der sie bedeckenden schmutzig weißen Gehirnsubstanz an. Das ist nur in zwei Punkten in der Ausdehnung von je etwa 0,5 cm der Fall. Sehr wichtig ist die makroskopische Beobachtung, daß sich zum größten Teil zwischen der Geschwulstmasse und der Substanz des Kleinhirns eine schmale, etwa 0,5 mm dicke, graurötliche Membran bildet, die in festerer Verbindung mit der Gehirnsubstanz als mit der Geschwulstmasse steht.

Die mikroskopische Untersuchung der Geschwulstmasse ergibt dünne, farblose, durchsichtige Blättchen von gleicher Größe, ovaler Gestalt und scharfen Grenzen. Diese Gebilde sind zweifellos als Zellen aufzufassen, wenn auch Zellkerne fehlen. Der Vergleich mit entsprechend vorbehandelten Epidermisschuppen einer Leiche ergibt weitgehende histologische Ähnlichkeit mit den verhornten abgeschuppten Zellen der Geschwulstmasse. Außerdem erhält letztere reichlich Cholestearinkristalle. Es besteht somit eine auffallende Ähnlichkeit zwischen den Cholesteatomzellen und verhornten Epidermiszellen. Der notwendige Nachweis der Abstammung der Cholesteatomzellen von einer typisch ausgebildeten Epidermis wird von Boström geführt.

Die mikroskopische Untersuchung der schon makroskopisch in's Auge fallenden Membran ergibt,

daß sie aus deutlichem Plattenepithel in 2—3 facher Lage besteht. Hieraus sind die Geschwulstzellen hervorgegangen. Die epitheliale Genese des Cholesteatoms ist damit sichergestellt.

Als weiteren Beweis für den Ursprung der Cholesteatomzellen und zur Klarstellung des Verhältnisses der Geschwulstmasse zur umgebenden Gehirnsubstanz wurde eine Schnittserie aus der Wand der Geschwulsthöhle mikroskopisch untersucht. Dabei wird zunächst die schon makroskopisch gemachte Wahrnehmung bestätigt, daß das Grenzgewebe zwischen Geschwulst und Gehirnsubstanz nur auf eine ganz bestimmte Strecke beschränkt ist. Dieses für die weitere Untersuchung so außerordentlich wichtige Gewebe besteht nach der van Gieson'schen Färbemethoden aus zwei scharf von einander getrennten Schichten: Eine der Gehirnsubstanz unmittelbar aufliegende ab und zu unterbrochene kernarme dunkelrot gefärbte und eine daran anstoßende, scharf abgegrenzte, vollkommen kontinuierliche, zellige Schicht mit bläulich grau gefärbten Protoplasma und dunkelblauem Kern, deren Zellen in die Cholesteatomzellen übergehen. Die rotgefärbte Schicht ist bindegewebiger Natur; auffallend ist der starke Blutgefäßreichtum. Boström hält diese blutgefäßhaltige Bindegewebsschicht für den bindegewebig verdickten und zum Teil indurierten Plexus chorioideus inferior.

Unvermittelt an die eben beschriebene Schicht legt sich die nach van Gieson bläulich-grau gefärbte Zellschicht an. Die Abgrenzung beider Schichten gegeneinander ist überall scharf. Eine genetische Beziehung zwischen beiden Schichten besteht nicht.

Die Zellschicht besteht aus protoplasmareichen Zellen, deren Kerne oval oder länglich als Folge eines auf ihr lastenden Druckes sind. Die Art der Zellen läßt erkennen, daß es sich um abgeplattete Plattenepithelien handelt. Diese Annahme erhält dadurch noch ihre besondere Stütze, daß die Zellen der untersten der Bindegewebsschicht direkt aufliegenden Schicht deutlich kubisch sind und in den darüber liegenden Schichten — eben entsprechend dem Plattenepithel — immer flacher werden und allmählich in die verhornten Zellen der Geschwulstmassen übergehen. Aus dieser Untersuchung geht mit hinreichender Deutlichkeit hervor, daß es sich bei der beschriebenen Zellschicht um Epidermis handelt.

Die Epidermis tritt mit der blutgefäßhaltigen Bindegewebsschicht nur insoweit in Beziehung als sie von ihr ernährt wird.

Die Cholesteatomzellen selbst werden von Boström somit als verhornte abgestoßene Epidermiszellen nachgewiesen.

Die Entstehung der Cholesteatome beruht auf Versprengung von Epidermiskeimen. Die Verlagerung geschieht frühestens z. Z. des Verschlusses des Medullarrohres, spätestens bei der Abschnürung des sekundären Vorderhirnbläschens von dem Vorderhirn- oder Zwischenhirnbläschen und bei der des Nachhirnbläschens von den Hinterhirnbläschen.

Als weiteren Beitrag zur Cholesteatomfrage sei mir gestattet, einen von mir untersuchten Fall mitzuteilen, dessen Überlassung ich der Güte meines hochverehrten Chefs und Lehrers Herrn Geheimen Rats Prof. Dr. G. Hauser verdanke.

Aus der von Herrn Prof. L. R. Müller gütigst zur Verfügung gestellten Krankengeschichte der in der Erlanger med. Universitätsklinik gelegenen Patientin sei Folgendes mitgeteilt:

Auszug aus der Krankengeschichte.

Annamnese: Kunigunde K. 29jährige Landwirtstochter aus Effeltrich.

Früher nie ernstlich krank. Am 14. 4. 26 erkrankte Patientin unter dem Zeichen einer Meningitis. Plötzlich Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen, Kreuzschmerzen, Benommenheit, starke Nackenstarre, Kernig'sches Symptom ++, unwillkürliche Harnentleerung, Nystagmus, Starre der Gesichtsmuskeln.

Die Krankheit wurde als Meningitis cerebrospinalis epidemica angesehen. Patientin erholte sich nach mehreren Wochen wieder verhältnismäßig gut. Bald traten aber heftige Kopfschmerzen auf, die namentlich oberhalb des rechten Auges sehr stark waren. Manchmal zeigten sich auch leichte Zitteranfälle. Pat. sucht deshalb die Klinik auf.

Befund: 24. 11. 26.

Größe 157 cm. Gewicht 49 kg, kräftig, guter Ernährungszustand, Muskulatur und Fettpolster gut entwickelt.

Kopf: oberhalb des rechten Auges starke Druck- und Klopfempfindlichkeit. Heftige Kopfschmerzen. Psychisch zuweilen etwas benommen.

Augen: Pupillen rund, gleich weit, verengern sich gut auf Lichteinfall und Konvergenz. Kein Nystagmus. Ophthalmoskopisch rechts und links Stauungspapille

von 3—4 dptr. Gesichtsfeld peripher nicht eingeschränkt. Keine Hemianopsie.

Mundhöhle: Gebiß gut, Zunge feucht, leicht belegt; wird gerade ohne Zittern herausgestreckt.
Hals und Rachen o. B.
Wirbelsäule: o. B.
Brustkorb: gut gewölbt, gute Atembewegungen.
Lunge und Herz: o. B.
Blutdruck: $^{125}/_{80}$ mm, Hg.
Leib weich, nicht druckempfindlich.
Leber und Milz nicht vergrößert.
Extremitäten: o. B.
Gang etwas unsicher taumelnd.
Nervensystem:
Bauchdeckenreflexe vorhanden, Knie und Achillessehnenreflexe sehr lebhaft.
Babinski —
Rhomberg +
Urin: Eiweiß — Zucker — Urobilinogen —
Wa R —
Menstruation: o. B.
Temperatur: normal

Klinische Diagnose
Gehirntumor rechts.

Therapie. Eisblase; medikamentös: Novalgin, Morphium, Narkophin.

26. 11. 26.
Lumbalpunktion: Druck 180 mm, Hg.
Keine Zellvermehrung. Wa R im Liquor —

28. 11. 26.
Zunehmen der Kopfschmerzen; fast dauernd benommen; läßt Urin unter sich; täglich 3—4 Anfälle:

zittert am ganzen Körper, zieht die Finger krampfhaft zusammen. Dauer des Anfalls etwa 1—2 Minuten.

2. 12. 26. Weitere Verschlechterung.

5. 12. 26. Zum ersten Mal Erbrechen

8. 12. 26. Zunahme der Schmerzen und Anfälle.

10. 12. 26. Heute gegen 5 Uhr p. m. besonders heftiger epileptiformer Anfall. Pupillen ungleich weit, starr. Sehnenreflexe auslösbar. Babinski'sches Zeichen vorhanden; tiefes Atmen; im Anfall exitus letalis.

Bei der am 11. 12. 26 im Erlanger pathologischen Institut vorgenommenen Sektion ergab sich folgender äußerer Befund:

157 cm große weibliche Leiche, in gutem Ernährungszustand; Unterhaut-fettgewebe und Muskulatur gut entwickelt, Hautfarbe graugelb. Am Rücken und den abhängigen Partien rotviolette Totenflecke. Haar dunkelblond. Pupillen beiderseits gleichweit, Hornhäute trübe, Totenstarre vorhanden.

Als Leichendiagnose wurde festgestellt:

Hyperplasie der Tonsillen und des Rachenringes. Fettige Einlagerung in der Intima der rechten Kranzarterie.

Hyperämie beider Lungen.

Faltenblutung des Magens und ebensolche, sowie kleine hämorrhagische Infarkte der Duodenalschleimhaut. Erosionen der Portio.

Hyperämie der inneren Organe.

Das Gehirn wurde zur Härtung und Konservierung im Ganzen entnommen.

An den mir vorliegenden im Keyserling-Flüssigkeit fixierten Gehirn ergab sich folgendes Bild:

Die äußere Form des Gehirns weicht wenig von der Norm ab. Auffällig ist lediglich eine leichte Vorwölbung des rechten Pols des Stirnhirns. Ebenso eine stärkere Ausbuchtung der Fissura longitudinalis nach links. Die Ursache ist eine zystische Höhle im rechten Stirnhirn von etwa Walnußgröße. Die Höhle dringt 40 mm in die Tiefe und hat an der Basis eine Länge von 45 mm und eine Breite von 22 mm. Die Dicke der Wand zwischen der Geschwulsthöhle und der Fissura longitudinalis als der dünnsten Stelle beträgt 4 mm. In der Geschwulsthöhle selbst findet sich eine weiße, perlmutterartig glänzende, bröckelig zerfallende, brüchige Masse. Nicht an allen Stellen liegt die Geschwulstmasse der Gehirnsubstanz unmittelbar an. Besonders am unteren Pol des Stirnhirns, sowie an der medialen Seite (da wo sich die Geschwulstmasse besonders stark hervorwölbt) wird sie von der Gehirnsubstanz durch eine zarte, im fixierten Präparat schmutzig graue Membran geschieden, die fest mit der Pia verwachsen ist, während die Verbindung mit der Geschwulstmasse verhältnismäßig gering ist. Dies zeigt sich auch darin, daß die zur mikroskopischen Untersuchung herausgeschnittene Wand sich leicht von den Cholesteatommassen des Inhalts loslöst, während sie mit der Gehirnsubstanz unlöslich verbunden ist. Die beschriebene Membran ist im allgemeinen glattwandig, lediglich in der Wand der medialen Teile zeigt sich leichte Höckerbildung, sowie der Verlauf kleinster Gefäße.

Um das Sammlungspräparat nicht zu zerstören, blieb das übrige Gehirn unseziert.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden von den Stellen, die die Membran deutlich zeigen, Stückchen herausgeschnitten. Nach der üblichen Einbettung wurden die Präparate geschnitten und sowohl mit Haematoxlin-Eosin als nach van Gieson gefärbt. Letztere Färbemethode erwies sich zur genaueren Differenzierung der Gewebe als besonders brauchbar.

Histologisch zeigt sich an dem der medialen Wand des zystischen Hohlraums entnommenen Gewebsstück an der Oberfläche eine Auskleidung mit einer ein- bis zweifachen Lage geschichteten Plattenepithels. Darunter folgt eine breite, deutlich von der daran angrenzender Gehirnsubstanz abgegrenzte Schicht, die sehr zellreich ist. Auffallend sind die zahlreichen Gefäße, sowie Leukozyten, Lympozyten, Plasmazellen und Bindegewebszellen. (Hyalines Bindegewebe). Die bindegewebige Natur dieser Schicht steht somit außer Zweifel. Boström hält sie in einem analogen Fall wie schon erwähnt für den Plexus chorioideus inferior. Auf das Epithel folgt eine homogene zellarme Zone. Die Epithelschicht ist im allgemeinen wesentlich schmäler als die der Gehirnsubstanz anliegende Schicht. Die Abgrenzung beider Schichten gegeneinander ist durchaus scharf. In der angrenzenden Hirnsubstanz zeigt sich eine reaktive Wucherung der Glia. Vereinzelt finden sich auch Corpora amylacea.

Die polarimetrische Untersuchung der in dem Hohlraum befindlichen Geschwulstmassen (die aus dem fixierten Präparat zum größten Teil herausgefallen waren) ergibt Cholestearinkristalle. Mikroskopisch lassen sich neben amorphen Massen desquamierte Plattenepithelien und in Verhornung begriffene Zellen nachweisen.

Von besonderer Wichtigkeit ist der Nachweis der der Geschwulstmasse zunächst liegenden Epithelschicht, über deren histologische Natur kein Zweifel bestehen kann. Die Zellen sind von flacher Form mit scharf begrenzten ovalen Kernen. An der Peripherie befinden sich Zellen, bei denen die Kerne kleiner und blasser sind. Allmählich verschwinden die Kerne ganz und bieten so das typische Bild von verhornenden Zellen. Es kann daher keine Frage sein, daß die in der Geschwulstmasse reichlich gefunden desquamierten Plattenepithelien und verhornenden Zellen Abkömmlinge der beschriebenen Epithelschicht darstellen. Es läge nun nahe, die Epithelschicht als Epidermis aufzufassen, wie es Boström beweisen konnte. Wenn auch im vorliegenden Falle die große Wahrscheinlichkeit besteht, daß es sich um Epidermis handelt, so läßt sich doch wegen der fehlenden, in das Gewebe eindringenden Papillen, sowie wegen der mangelnden Interzellularbrücken im Stratum spinosum der exakte histologische Nachweis hiefür nicht erbringen. Man wird sich hier aber auf die genaue Untersuchung Boström's stützen müssen, der die Identität der Epithelschicht mit typischer Epidermis über jeden Zweifel erhaben nachgewiesen hat, umsomehr als hier auch im vorliegenden Falle das geschichtete Plattenepithel mit den verhornenden Zellen auf das Stratum corneum einer Epidermis deutlich genug hinweist.

Was die zellreiche bindegewebige Schicht anlangt, so ist schon darauf hingewiesen worden, daß sie von der Epidermis scharf abgegrenzt ist. Sie erscheint durch ihren Blutgefäßreichtum besonders zur Ernährung der Epidermis befähigt.

Das Vorhandensein von Leukozyten und Plasmazellen in der ernährenden Bindegewebsschicht weist

auf einen chronischen Reiz hin, der von dem durch die Geschwulstmasse hervorgerufenen Druck ausgeübt wird. Durch die gleiche Ursache ist die Wucherung der Glia und das Auftreten der Corpora amylacea zu erklären. Von den letzteren nimmt Redlich an (Redlich, die Amyloidkörperchen des Nervensystems Jahrb. f. Psych. 1891), daß sie aus Kernen des Gliagewebes entstehen.

Damit ist auch dargetan, daß das Cholesteatom das umgebende Gewebe, nicht durch infiltrierendes Eindringen von Geschwulstelementen, sondern nur durch dauernden Druck schädigt, sein Wachstum also expansiv ist.

Das Wachstum geht in der Weise vor sich, daß von der Epidermisschicht immer neue Zellen abgestoßen werden und verhornen, ein Prozeß, der langsam fortschreitet, entsprechend der Tatsache, daß die Cholesteatome nur sehr langsam wachsen.

Die Tatsache, daß die die Geschwulst produzierende Matrix fest mit der Pia verwachsen ist, wie in unserem Fall, wird von fast allen Autoren bestätigt. Insbesondere hat Boström nachgewiesen, daß die Matrix des Cholesteatoms, der Epidermiskeim, sich auf der Fortsetzung der Pia Mater, dem Plexus chorioideus inf. festsetzt und daß das Wachstum des Keimes an die Pia gebunden ist. Damit ist die entscheidende Rolle der Pia Mater beim Zustandekommen der intrakraniellen Cholesteatome bewiesen.

Es wäre nun noch ein Wort über die Herkunft der die Cholesteatom-Matrix darstellenden Epidermis zu sagen. Schon Virchow hat ja darauf hingewiesen, daß das Cholesteatom eine vollkommen heterologe Neu-

bildung sei, weil es an Orten entsteht, die normalerweise weder Epidermis noch epidermisähnliche Elemente führen. Eine Entstehung aus der Gehirnsubstanz selbst ist noch nicht zu beweisen, auch nicht wahrscheinlich. Im Gegenteil sprechen fast alle bisher bekannten Fälle dafür, daß das intrakranielle Cholesteatom von den Meningen und zwar von der Pia ausgeht. In der Pia kommt aber normalerweise keine Epidermis vor. Ihr Auftreten an diesem Orte könnte erklärt werden durch die Annahme (Ziegler), daß Zellen oder Zellgruppen eines Gewebes sich nicht in normalerweise zu bestimmten Zellarten differenzieren, sondern die Fähigkeit verschiedene Gewebsarten zu bilden, beibehalten. Diese Annahme erscheint jedoch wenig wahrscheinlich.

Wesentlich näher liegend erscheint die Möglichkeit einer Keimverirrung in früher Embryonalzeit oder eine Gewebsverlagerung. Beim pialen Cholesteatom ist dieser Entstehungsmodus durch die Untersuchungen Borströms erhärtet. Ausgangspunkt der Neubildung ist ein versprengter Epidermiskeim aus der Zeit der Entwicklungsgeschichte, wo sich die Hirnbläschen abschnüren und sich das Medullarrohr schließt.

Vorbedingung zur Ausbildung der Geschwulst ist jedoch, daß der versprengte Keim in entsprechender Weise ernährt wird. Das ist nur möglich, wenn die Ansiedelung des Keimes auf der, wie wir gesehen haben, durch den Blutgefäßreichtum besonders dazu befähigten Pia erfolgt.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß die meningealen Cholesteatome von embryo-

nal verlagerten Epidermiszellen ausgehen, die sich auf der Pia ansiedeln. Es fehlen Haare, und Talgdrüsen, die sonstigen Bestandteile der „Derma". Die meningealen Cholesteatome sind also piale Epidermoide.

Zum Schlusse ist es mir ein Bedürfnis, Herrn Geh. Rat Professor Dr. G. Hauser, meinem hochverehrten Lehrer, für die Überlassung und Benützung des wertvollen Sammlungspräparates, sowie für das gütige Entgegenkommen ergebenst zu danken. Ebenso bin ich Herrn Privatdozent Dr. E. Herzog für manchen freundlichen Hinweis zu Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis

Bennecke, Virch. Arch. Band 142 Seite 429.
Bonorden, Beiträge z. pathol. Anat. und Allgem. Pathol. Band 11 Seite 593 ff.
Borst, Lehre von den Geschwülsten Band 1 Seite 381 ff.
„ 2 „ 841 1901.
Borst, in Aschoff, pathol. Anat. 1 1921 Seite 756.
Boström, Centralbl. für allgem. Pathol. Band 8 Seite 1 ff.
Buzzi, Mitteil. aus der dermatol. Klinik des kgl. Charité-Krankenhauses zu Berlin herausgeg. von Schweninger. Heft 5 1888 Seite 1.
Cruveilhier, Anat. pathologique du corps humain livre II 6
Dubois Reymond, Physiologie des Menschen und der Säugetiere 3. Auflage Seite 181.
Foerster, Würzburger mediz. Wochenschrift Band 3 1862 Seite 195.
Gläser, Virch. Arch. Band 122 Seite 389.
Hedenius, Jahresber. über die Leistungen u. Fortschr. der ges. Mediz. Jahrg. 14 1879 II Seite 89.
Kaufmann, Spezielle pathol. Anat. II 1426.
Mayer Angelus, Zeitschr. f. prakt. Ärzte herausgegeb. von Marktbreiter Jahrg. 1 1860 Seite 59.
Johannes Müller, Über den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste Band 1 1838 Seite 50.
Nehrkorn, Zieglers Beiträge Band 21 Seite 73.
Neureutter, Österr. Jahrbuch für Pädjatrie 1872 Band 1 Seite 22.
Petrina, ¼ Jahresschrift f. prak. Heilkunde herausgeg. von der med. Fak. in Prag. Band 123 1877 Seite 126.
Ribbert, Lehrbuch der path. Histol. 1896 Seite 185.
Tendeloo, Allgem. Path. Seite 1406.
Virchow, Virchow. Archiv Band 8 Seite 371.
Ziegler, Allgem. Pathol. und pathol. Anat. 10. Aufl. I Seite 216 u. 466.
Ziegler, Allgem. Pathol. u. pathol. Anat. II Seite 404.

Lebenslauf.

Als Sohn des damaligen Leutnants im kgl. bayer. 19. Inf.-Rgt. August Hickl und seiner Ehefrau Lina, geb. Herold, wurde ich — Friedrich Wilhelm Hickl — am 27. Februar 1903 zu Erlangen geboren.

Ich besuchte daselbst 4 Jahre die Volksschule. Im Jahre 1913 wurde ich in das humanistische Gymnasium Erlangen aufgenommen, das ich im Frühjahr 1922 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Mit Beginn des Sommersemesters 1922 bezog ich die Universität Erlangen, um mich dem Studium der Medizin zu widmen. Mit Ablauf des Sommersemesters 1924 legte ich in Erlangen die ärztliche Vorprüfung ab.

Im Wintersemester 1924/25 studierte ich an der Universität München, im Sommersemester 1925 in Rostock, im Wintersemester 1925/26 in Kiel. Im Sommersemester 1926 kehrte ich nach Erlangen zurück, wo ich die beiden letzten Semester verbrachte. In der Zeit vom 2. April 1927 bis 13. Juni 1927 legte ich die ärztliche Prüfung ab.

Vom 15. Juli 1927 bis 14. November 1927 war ich Medizinalpraktikant am pathologisch-anatomischen Institut der Universität Erlangen. Vom 15. November 1927 bis 31. März 1928 war ich als Praktikant am städtischen Krankenhaus (innere Abteilung) Bremerhaven tätig. Vom 1. April 1928 bis 30. Juli 1928 war ich Medizinalpraktikant am städtischen Wöchnerinnenheim in Nürnberg.

Am 15. Juli 1928 bekam ich die Approbation als Arzt.

Seit dem 1. August 1928 bin ich außerordentlicher Assistent am pathologisch-anatomischen Institut der Universität in Erlangen. (Direktor: Geheimer Rat Professor Dr. G. Hauser.)